

**HUBUNGAN ANTARA DISLIPIDEMIA DENGAN *NON-ALCOHOLIC*
FATTY LIVER DISEASE PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE-2
DAN NON-DIABETES MELITUS TIPE-2 DI RSI SITI RAHMAH**

PADA TAHUN 2025

PROPOSAL SKRIPSI



Diajukan sebagai syarat untuk mengikuti Seminar Proposal Skripsi pada
Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah

NUZUL RAMADHANIEL

2210070100056

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BAITURRAHMAH**

PADANG

2025

HALAMAN PENGESAHAN LAPORAN AKHIR SKRIPSI

HALAMAN PENGESAHAN LAPORAN AKHIR SKRIPSI

Judul : Hubungan Antara Dislipidemia dengan *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* pada Pasien Diabetes Melitus Tipe-2 dan Non-Diabetes Melitus Tipe-2 di RSI Siti Rahmah pada Tahun 2025

Disusun Oleh

NUZUL RAMADHANIEL

2210070100056

Telah disetujui

Padang, (8 Januari 2026)

Pembimbing 1



(dr. Vina Tri Septiana, Sp.Rad)

Pembimbing 2



(dr. Roland Helmizar, Sp.PD)

Pernyataan Keaslian Penelitian

Yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama : Nuzul Ramadhaniel

NPM : 2210070100056

Mahasiswa : Program Pendidikan Sarjana Kedokteran Fakultas

Kedokteran Universitas Baiturrahmah, Padang.

Dengan ini saya menyatakan bahwa,

1. Karya tulis ini berupa skripsi dengan judul **“Hubungan Antara Dislipidemia dengan *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* pada Pasien Diabetes Melitus Tipe-2 dan Non-Diabetes Melitus Tipe-2 di RSI Siti Rahmah pada Tahun 2025”** adalah asli dan belum pernah dipublikasikan atau diajukan untuk mendapatkan gelar akademik di Universitas Baiturrahmah maupun di perguruan tinggi lain.
2. Karya tulis ini murni gagasan, rumusan, dan penelitian saya sendiri tanpa bantuan orang lain, kecuali pembimbing dan pihak lain sepengetahuan pembimbing.
3. Dalam karya tulis ini terdapat karya atau pendapat yang telah di tulis atau di publikasika orang lain, kecuali secara tertulis dengan dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan judul buku aslinya serta tercantum dalam daftar pustaka.
4. Apabila terdapat penyimpangan di dalam pernyataan ini, saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan gelar yang telah diperoleh karena karya tulis ini, serta sanksi lain sesuai norma dan hukum yang berlaku.

Padang, 15 Januari 2026

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur saya panjatkan kehadirat Allah SWT., karena atas berkat dan rahmat-Nya saya dapat menyelesaikan Skripsi yang berjudul **“Hubungan Antara Dislipidemia dengan *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* pada Pasien Diabetes Melitus Tipe-2 dan Non-Diabetes Melitus Tipe-2 di RSI Siti Rahmah pada Tahun 2025”**. Penulisan Skripsi ini dilakukan dalam rangka mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah. Saya menyadari sangatlah sulit bagi saya untuk menyelesaikan Skripsi ini tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak sejak penyusunan proposal sampai dengan terselesaikannya skripsi ini.

Dengan ini saya menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Prof. Dr. Ir. H. Musliar Kasim, MS. selaku Rektor Universitas Baiturrahmah yang telah memberi kesempatan kepada saya untuk menimba ilmu di Universitas Baiturrahmah.
2. dr. Yuri Haiga, Sp.N selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah yang telah memberikan sarana dan prasarana sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan lancar
3. dr. Vina Tri Septiana, Sp.Rad selaku Dosen Pembimbing I yang telah tulus ikhlas dan penuh kesabaran dengan meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan dan pengarahan yang berharga sampai akhir penulisan skripsi ini.

4. dr. Roland Helmizar, Sp.PD selaku Dosen Pembimbing II yang telah tulus ikhlas dan penuh kesabaran dengan meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan dan pengarahan yang berharga sampai akhir penulisan skripsi ini.
5. dr. Wisda Widiastuti, Sp.PD, FINASIM dan dr. Meta Zulyati Oktora, Sp.PA, M.BIOMED selaku dosen penguji yang telah memberikan saran dan arahan untuk kesempurnaan skripsi ini.
6. Keluarga tercinta, Ayah Agrianto dan Bunda Fitri Ningsih, yang telah memberikan saya segala doa, motivasi, dukungan, kasih sayang, serta dorongan moral material dan selalu menjadi rumah ternyaman bagi saya sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi ini dengan lancar dan baik. Kurasa batinku takkan pernah siap terima salam pamitmu.
7. Agim Agfin dan Adelina Agfin selaku adik kandung saya yang telah memberikan saya segala doa serta dukungan dalam bentuk apapun sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi ini dengan lancar dan baik.
8. Raisa Nayyara sebagai support system saya yang selalu berada dimanapun dan kapanpun saya butuhkan, memberikan saya bantuan serta dukungan, selalu menguatkan saya di saat terberat kehidupan perkuliahan saya sehingga skripsi saya dapat terselesaikan dengan baik.
9. Sahabat anggrek islam seperti Iqbal Rahman, Muhammad Faris, Evan Saputra, Demy Gibraltal, Kevin Reyhan, Shidiq Herlambang, Zilhadi Alasri, Ibnu Khalid, Rafid Aqil dan Maulana Majid yang selalu menemani penulis dari awal memulai kuliah dalam kondisi suka duka dan semoga kita selalu tetap bersama walaupun kita sudah sukses.

10. Serta pihak lain yang tidak mungkin saya sebutkan satu-persatu atas bantuannya secara langsung maupun tidak langsung sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.

Padang, 15 Januari 2026

Nuzul Ramadhaniel

ABSTRAK

**Hubungan Antara Dislipidemia dengan *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*
pada Pasien Diabetes Melitus Tipe-2 dan Non-Diabetes Melitus Tipe-2 di RSI
Siti Rahmah pada Tahun 2025**

Nuzul Ramadhaniel

Latar Belakang: *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD) merupakan salah satu penyakit hati kronik yang banyak ditemukan dan berhubungan erat dengan gangguan metabolik, terutama dislipidemia dan diabetes melitus tipe-2 (DMT-2). Dislipidemia berperan dalam patogenesis NAFLD melalui peningkatan akumulasi lemak di hati yang diperberat oleh resistensi insulin, khususnya pada pasien dengan DMT-2. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara dislipidemia dengan kejadian NAFLD pada pasien DMT-2 dan non-DMT-2 di RSI Siti Rahmah Padang tahun 2025. **Metode:** Penelitian dilakukan dalam ruang lingkup bidang ilmu radiologi dan penyakit dalam dengan menggunakan desain penelitian observasional analitik, sedangkan pendekatan yang digunakan adalah desain penelitian *cross-sectional prospective*. Pengambilan sampel dengan teknik purposive sampling pada populasi pasien dislipidemia di Rumah Sakit Islam Siti Rahmah pada tahun 2025 yang telah mengalami penyaringan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Penelitian ini dilaksanakan dari bulan Maret–Desember 2025. Data sampel dianalisis secara univariat dan bivariat yang disajikan dalam bentuk tabel. Analisis bivariat menggunakan uji Chi-Square. Hasil dianggap signifikan jika nilai $p < 0,05$. **Hasil:** Hasil penelitian menunjukkan bahwa kejadian NAFLD pada pasien DMT-2 dengan dislipidemia ditemukan pada 19 pasien (63,33%), sedangkan pada pasien non-DMT-2 dengan dislipidemia kejadian NAFLD ditemukan pada 10 pasien (33,33%). Hasil analisis bivariat menunjukkan adanya hubungan yang bermakna antara dislipidemia dengan kejadian NAFLD pada pasien DMT-2 dan non-DMT-2 dengan nilai $p = 0,02$ ($p < 0,05$). **Kesimpulan:** Terdapat hubungan yang signifikan antara dislipidemia dengan kejadian NAFLD pada pasien DMT-2 dan non-DMT-2 di RSI Siti Rahmah Padang, dengan kejadian NAFLD lebih tinggi pada pasien dislipidemia dengan DMT-2. Dislipidemia merupakan faktor penting yang berperan dalam terjadinya NAFLD, terutama pada pasien dengan gangguan metabolik seperti DMT-2.

Kata kunci: Dislipidemia, NAFLD, Diabetes Melitus Tipe-2, Ultrasonografi

ABSTRACT

The Relationship Between Dyslipidemia and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

in Type-2 Diabetes Mellitus and Non-Type-2 Diabetes Mellitus Patients at RSI

Siti Rahmah in 2025

Nuzul Ramadhaniel

Background: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) is a common chronic liver disease and is closely related to metabolic disorders, especially dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus (T2DM). Dyslipidemia plays a role in the pathogenesis of NAFLD through increased fat accumulation in the liver which is exacerbated by insulin resistance, especially in patients with T2DM. **Objective:** This study aims to determine the relationship between dyslipidemia and the incidence of NAFLD in T2DM and non-T2DM patients at RSI Siti Rahmah Padang in 2025. **Methods:** The study was conducted within the scope of radiology and internal medicine using an analytical observational study design, while the approach used was a prospective cross-sectional study design. Sampling was taken using a purposive sampling technique on a population of dyslipidemia patients at Siti Rahmah Islamic Hospital in 2025 who had undergone screening for inclusion and exclusion criteria. This study was conducted from March–December 2025. Sample data were analyzed univariately and bivariate and presented in tabular form. Bivariate analysis used the Chi-Square test. Results were considered significant if the p -value < 0.05 . **Results:** The results showed that the incidence of NAFLD in T2DM patients with dyslipidemia was found in 19 patients (63.33%), while in non-T2DM patients with dyslipidemia the incidence of NAFLD was found in 10 patients (33.33%). The results of the bivariate analysis showed a significant relationship between dyslipidemia and the incidence of NAFLD in T2DM and non-T2DM patients with $p = 0.02$ ($p < 0.05$). **Conclusion:** There is a significant relationship between dyslipidemia and the incidence of NAFLD in T2DM and non-T2DM patients at RSI Siti Rahmah Padang, with the incidence of NAFLD being higher in dyslipidemia patients with T2DM. Dyslipidemia is an important factor that plays a role in the occurrence of NAFLD, especially in patients with metabolic disorders such as T2DM.

Keywords: Dyslipidemia, NAFLD, Type-2 Diabetes Mellitus, Ultrasonography

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN LAPORAN AKHIR SKRIPSI.....	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus.....	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1. Bagi Ilmu Pengetahuan Kesehatan.....	5
1.4.2. Bagi Institusi Pendidikan	6
1.4.3. Bagi Masyarakat.....	6
1.4.4. Bagi Peneliti	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 <i>Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)</i>	7
2.1.1. Definisi	7
2.1.2. Klasifikasi	7
2.1.3. Etiologi dan Faktor Risiko	8
2.1.4. Epidemiologi.....	9
2.1.5. Patofisiologi	10
2.1.6. Gejala Klinis.....	11
2.1.7. Diagnosis.....	11
2.1.8. Tatalaksana	13
2.1.9. Komplikasi	19
2.2 Dislipidemia	20
2.2.1. Definisi	20
2.2.2. Klasifikasi	20
2.2.3. Epidemiologi	21
2.2.4. Etiologi & Faktor Risiko	21
2.2.5. Patofisiologi	22
2.2.6. Gejala Klinis.....	25
2.2.7. Diagnosis.....	25
2.2.8. Tatalaksana	27

2.2.9.	Hubungan Dislipidemia dengan NAFLD.....	30
2.3	Diabetes Melitus Tipe-2 (DMT-2)	31
2.3.1.	Definisi	31
2.3.2.	Etiologi & Faktor Risiko	32
2.3.3.	Epidemiologi	33
2.3.4.	Patofisiologi	33
2.3.5.	Gejala Klinis.....	34
2.3.6.	Diagnosis.....	35
2.3.7.	Tatalaksana	35
2.3.8.	Hubungan Dislipidemia dengan NAFLD pada Pasien DMT-2	37
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESIS		39
3.1	Kerangka Teori	39
3.2	Kerangka Konsep	40
3.3	Hipotesis.....	40
BAB IV METODE PENELITIAN.....		41
4.1	Ruang Lingkup Penelitian.....	41
4.2	Tempat dan Waktu Penelitian.....	41
4.3	Jenis dan Rancangan Penelitian	41
4.4	Populasi dan Sampel	41
4.4.1.	Populasi Target	41
4.4.2.	Populasi Terjangkau	41
4.4.3.	Sampel Penelitian.....	42
4.4.4.	Teknik Sampling	42
4.4.5.	Besar Sampel.....	43
4.5	Variabel Penelitian	43
4.5.1.	Variabel Bebas.....	43
4.5.2.	Variabel Terikat	43
4.6	Definisi Operasional.....	44
4.7	Cara Pengumpulan Data.....	45
4.7.1.	Alat.....	45
4.7.2.	Jenis Data	45
4.8	Alur Penelitian	46
4.9	Cara Pengolahan dan Analisis Data	46
4.9.1.	Pengolahan Data.....	46
4.9.2.	Analisis Data	47
4.10	Etika Penelitian	48
4.11	Jadwal Penelitian.....	48
BAB V HASIL PENELITIAN.....		49
5.1	Karakteristik Subjek Pasien berdasarkan Usia dan Jenis Kelamin	49
5.2	Status NAFLD pada Pasien DMT-2 dengan Dislipidemia	50
5.3	Status NAFLD pada Pasien non-DMT-2 dengan Dislipidemia.....	51
5.4	Hubungan Dislipidemia dengan NAFLD pada Pasien DMT-2 dan non-DMT-2.....	52
BAB VI PEMBAHASAN.....		53
6.1	Karakteristik Subjek Pasien berdasarkan Usia dan Jenis Kelamin	53
6.2	Kejadian NAFLD pada Pasien Dislipidemia Di RSI Siti Rahmah Padang	55

6.3 Prevalensi NAFLD pada Pasien Dislipidemia dengan DMT-2 dan non-DMT-2.....	57
6.4 Hubungan Kejadian Dislipidemia dengan NAFLD pada Pasien DMT-2 dan non-DMT-2	59
6.5 Keterbatasan Penelitian	61
BAB VII KESIMPULAN	63
7.1 Kesimpulan	63
7.2 Saran.....	63
DAFTAR PUSTAKA.....	65
LAMPIRAN.....	71

DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Interpretasi kadar lipid	26
---	----

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Patofisiologi NAFLD	11
Gambar 2. 2 Derajat perlemakan hati	13

DAFTAR SINGKATAN

NAFLD:	<i>Non-alcoholic Fatty Liver Disease</i>
DMT-2:	Diabetes Melitus Tipe-2
LDL:	<i>Low-Density Lipoprotein</i>
HDL:	<i>High-Density Lipoprotein</i>
VLDL:	<i>Very Low-Density Lipoprotein</i>
USG:	ultrasonografi
CT:	<i>computed tomography</i>
MRI:	<i>magnetic resonance imaging</i>
HCC:	<i>Hepatocellular Carcinoma</i>
NAFL:	<i>Non-Alcoholic Fatty Liver</i>
NASH:	<i>Non-Alcoholic Steatohepatitis</i>
PNPLA-3:	<i>Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3</i>
TNF:	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
DNL:	<i>Lipogenesis De Novo</i>
PPAR:	<i>Peroksisom Proliferator-Activated Receptor</i>
BMI:	<i>Body Mass Index</i>
RISKESDAS:	Riset Kesehatan Dasar
MTP:	<i>Microsomal Triglyceride Transfer Protein</i>
CETP:	<i>Cholesteryl Ester Transfer Protein</i>
sdLDL:	<i>Small Dense LDL</i>
AHA:	American Heart Association
HMG-CoA:	<i>3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A</i>
DAMP:	<i>Damage-Associated Molecular Patterns</i>
TLR:	<i>Toll-like receptors</i>
CRP:	<i>C-reactive protein</i>
IDF:	International Diabetes Federation
IRS:	<i>Insulin Reseptor Substrat</i>
TTGO:	Tes Toleransi Glukosa Oral

ATP: *Adenosine Triphosphate*

ANGPTL-8: *Angiopoietin-Like Protein 8*

$\alpha 7$ nAChR: reseptor nikotinik asetilkolin $\alpha 7$

ROCK1: *Rho-associated coiled-coil-containing kinase 1*

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Ethical Clearance dari Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah.....	71
Lampiran 2. Izin Penelitian	72
Lampiran 3. Dokumentasi Penelitian	73
Lampiran 4. Hasil Analisis Data	74
Lampiran 5. Biodata Penulis	76

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) adalah sebuah gangguan pada hati yang ditandai dengan penumpukan lemak (steatosis), inflamasi, dan kerusakan hepatosit yang terjadi pada orang yang tidak minum alkohol secara berlebihan.^{1,2} NAFLD ini dipengaruhi oleh faktor risiko seperti faktor genetik, jenis kelamin dan usia, ras/etnis, aktivitas fisik, obesitas, resistensi insulin, DM-2, dan dislipidemia.³ Sebagian besar pasien NAFLD tidak merasakan keluhan dan hanya sedikit yang merasakan keluhan seperti tidak enak badan, kelelahan, ketidaknyamanan pada perut bagian atas, dan pembesaran pada hatinya.⁴

Kejadian NAFLD menyerang sekitar 25% populasi dunia, dengan 31,8% orang dari Timur Tengah, 13,5% dari Afrika, dan 30,4% dari Amerika Selatan.⁵ NAFLD mencapai 20% di Tiongkok, 27% di Hong Kong, dan berkisar antara 15% hingga 45% di kawasan Asia Selatan, Asia Tenggara, Korea, Jepang, serta Taiwan.⁴ Angka kejadian NAFLD di Indonesia diperkirakan mencapai sekitar 30,6% dan kejadian NAFLD ini cenderung terjadi pada masyarakat yang berumur kisaran usia 40-49 tahun.⁶

Terdapat salah satu komponen penting dalam patofisiologi NAFLD yaitu dislipidemia. Dislipidemia merupakan suatu gangguan metabolisme lipoprotein yang terjadi akibat faktor genetik dan lingkungan berupa peningkatan kadar kolesterol total, trigliserida, *low-density lipoprotein* (LDL), dan penurunan kadar *high-density lipoprotein* (HDL) yang semuanya berkontribusi terhadap terjadinya penumpukan lemak hepatosit.^{6,7} Abnormalitas profil lipid tersebut memiliki

hubungan erat dengan resistensi insulin.⁸ Sekitar 20-80% orang yang menderita NAFLD juga mengalami dislipidemia.⁹ Bentuk dislipidemia yang paling sering pada NAFLD yaitu dislipidemia aterogenik, yang ditandai dengan hipertrigliseridemia, menurunnya kadar HDL, dan meningkatnya kadar LDL.⁹

Berdasarkan informasi RISKESDAS tahun 2018, angka kejadian dislipidemia di Indonesia untuk orang yang berusia 15 tahun ke atas mencapai 28,8% dengan total kolesterol melebihi 200 mg/dL. Sebagian besar kasus ini terjadi pada masyarakat yang tinggal di daerah perkotaan dibandingkan dengan mereka yang tinggal di desa.¹⁰

Dalam kasus dislipidemia jangka panjang, aktivitas protein pengikat elemen pengatur sterol 1-c dapat meningkat, yang merupakan suatu faktor transkripsi yang memiliki dampak negatif pada profil sintesis lipid dan lipoprotein dalam hati. Terdapat hubungan antara resistensi insulin pada NAFLD dengan dislipidemia. Peningkatan *free fatty acid* (FFA) dibantu oleh resistensi insulin yang mengakibatkan peningkatan produksi TG dan *very low-density lipoprotein* (VLDL) dan juga memicu stress oksidatif dan peroksidasi lipid, yang semuanya berkaitan dengan perjalanan NAFLD.⁹

Dalam studi meta-analisis komprehensif dari Younossi et al. dengan 86 penelitian yang melibatkan 8.515.431 pasien dari 22 negara yang menderita NAFLD pada tahun 2016, kejadian keseluruhan dislipidemia pada pasien NAFLD diperkirakan di angka 69%. Pada awalnya, 68 hingga 70% dari 931 pasien yang dirawat dengan NAFLD menunjukkan dislipidemia gabungan.¹¹

Selain dislipidemia, DMT-2 juga berkaitan dengan NAFLD. DMT-2 adalah suatu kondisi metabolik kronis yang ditandai dengan kadar gula darah (glukosa) yang melebihi batas normal karena adanya gangguan sensitivitas insulin. Penyakit ini merupakan penyakit yang kejadiannya tinggi setiap tahunnya di seluruh dunia. Sekitar 415 juta atau 8,5% angka kejadian DMT-2 ini pada penduduk dunia di tahun 2015. Angka ini mengalami peningkatan sampai 4 kali lipat dibandingkan tahun 1980-an, yaitu diangka 108 juta penduduk dunia. Di Indonesia ini DMT-2 di angka 10% pada laki-laki dan 14,8% pada perempuan. Angka tersebut membuat Indonesia menjadi negara dengan DMT-2 tertinggi di dunia peringkat tujuh.¹² Prevalensi NAFLD mencapai 59,67% di antara pasien dengan DMT-2.¹³

DMT-2 ditandai oleh kurangnya insulin yang relatif, yang diakibatkan oleh ketidakmampuan sel beta pankreas untuk memproduksi cukup insulin dalam organ target serta gangguan fungsi sel beta pankreas.¹⁴ DMT-2 pada pasien dengan NAFLD dikaitkan dengan lipotoksitas, yang merupakan hasil sekunder dari penumpukan metabolit toksik dari trigliserida di hati, pankreas, dan otot. Ini mengakibatkan resistensi insulin, yang dikaitkan dengan NAFLD sebagai faktor utama yang menyebabkan DMT-2.¹⁵

Studi meta-analisis oleh Limin Cao et al. pada tahun 2022 yang melibatkan 6.878.568 pasien NAFLD didapatkan kejadian pasien NAFLD dengan DMT-2 sebanyak 28,3% dengan jumlah sekitar 24,6 per 1000 populasi per tahun.¹⁶

Dislipidemia pada DMT-2 berpengaruh terhadap peningkatan produksi lipoprotein sangat rendah (VLDL) di hati yang kaya trigliserida dan menghambat proses pembuangan lipid dari aliran darah. Hal ini menyebabkan penumpukan lemak yang berlebihan di jaringan hati (steatosis hepatic), yang menjadi langkah awal dalam perkembangan NAFLD.¹⁷

USG merupakan metode pencitraan utama yang digunakan dalam menegakkan diagnosis NAFLD. Modalitas ini memiliki sensitivitas yang cukup tinggi serta dianggap sebagai pilihan yang terjangkau secara biaya. Pada pencitraan ini perubahan pada steatosis hati dapat digambarkan sebagai hiperekogenisitas karena kantong lipid, batas vaskular yang kurang jelas, dan heterogenitas parenkim.⁴ Derajat keparahan steatosis hati berdasarkan USG dibagi 3 derajat. Derajat 1 dengan gambaran pada ekogenisitas parenkim hatinya mengalami peningkatan ringan dan pada diafragma dan dinding vena porta ekogenisitasnya masih normal, derajat 2 digambarkan dengan ekogenisitas parenkim hatinya mengalami peningkatan sedang dan pada diafragma dan dinding vena porta ekogenisitasnya mengalami penurunan, lalu pada derajat 3 digambarkan dengan ekogenisitas parenkim hati mengalami peningkatan parah dan pada dinding vena porta dan diafragma hampir tidak ada visualisasi.¹⁸

Hubungan dislipidemia dengan NAFLD ini berkaitan erat, karena keduanya terkait dengan resistensi insulin yang merupakan bagian dari patofisiologi kedua penyakit tersebut. Hingga saat ini belum terdapat data yang secara spesifik membandingkan kejadian NAFLD antara pasien dislipidemia dengan status DMT-2 dan non-DMT-2 di RSI Siti Rahmah Padang. Dalam jangka panjang, NAFLD dapat berkembang menjadi kondisi serius seperti sirosis dan

HCC. Selain itu, NAFLD juga dapat meningkatkan risiko seseorang mengalami kematian. Oleh karena itu, penting dilakukan penelitian ini untuk menyesuaikan intervensi klinis yang tepat.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana hubungan dislipidemia dengan NAFLD pada pasien DMT-2 dan non-DMT-2?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan antara dislipidemia dengan NAFLD pada pasien DMT-2 dan non-DMT-2.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengidentifikasi prevalensi NAFLD pada pasien dislipidemia dengan DMT-2 dan non-DMT-2.
2. Menilai hubungan antara dislipidemia dengan NAFLD pada pasien DMT-2 dan non-DMT-2.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1. Bagi Ilmu Pengetahuan Kesehatan

Penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan dan memperluas pengembangan ilmu pengetahuan dibidang kesehatan masyarakat untuk mendukung pengembangan strategi pencegahan dan manajemen penyakit tersebut.

1.4.2. Bagi Institusi Pendidikan

Hasil penelitian ini dapat menjadi referensi dalam penelitian selanjutnya mengenai hubungan dislipidemia dengan NAFLD pada pasien DMT-2 dan non-DMT-2. Penelitian ini juga dapat menjadi bahan ajar dan diskusi ilmiah di lingkungan akademik, sehingga menambah kualitas pembelajaran dan penelitian mahasiswa di bidang kedokteran.

1.4.3. Bagi Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan edukasi kepada masyarakat agar lebih sadar untuk menjalani pola hidup sehat dan menghindari faktor risiko yang dapat meningkatkan kejadian penyakit ini. Masyarakat diharapkan dapat melakukan deteksi dini serta upaya pencegahan terhadap terjadinya NAFLD.

1.4.4. Bagi Peneliti

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan peneliti mengenai hubungan dislipidemia dengan NAFLD pada pasien DMT-2 dan non-DMT-2 dan mengetahui cara menghindari dan menangani penyakit ini.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD)

2.1.1. Definisi

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) adalah sebuah gangguan pada hati yang ditandai dengan penumpukan lemak (steatosis), inflamasi, dan kerusakan hepatosit yang terjadi pada orang yang tidak minum alkohol secara berlebihan.^{1,2}

2.1.2. Klasifikasi

NAFLD dapat dibagi secara histologis menjadi dua kategori, yaitu *Non-Alcoholic Fatty Liver* (NAFL) dan *Non-Alcoholic Steatohepatitis* (NASH). NAFL merujuk pada kondisi di mana terdapat penumpukan lemak di hati tanpa adanya tanda-tanda kerusakan sel hati, yang ditandai oleh hepatosit berbentuk "balon" atau yang sering dikenal sebagai *simple steatosis*, sedangkan NASH diartikan sebagai kondisi yang menunjukkan adanya lemak di hati disertai peradangan dan kerusakan sel hati yang terlihat seperti "balon", baik dengan atau tanpa fibrosis.¹⁹

2.1.3. Etiologi dan Faktor Risiko

NAFLD ini dipengaruhi oleh faktor genetik, jenis kelamin dan usia, ras/etnis, aktivitas fisik, obesitas, resistensi insulin, DMT-2, dan dislipidemia. Varian genetik tertentu memiliki peran penting dalam terjadinya dan tingkat keparahan NAFLD, salah satunya adalah PNPLA-3. Sebuah studi meta-analisis membuktikan bahwa PNPLA-3 tidak hanya mengakibatkan penumpukan lemak di hati hingga 73% lebih besar, tetapi juga menghasilkan bentuk penyakit yang lebih serius.³

Etnis hispanik menunjukkan angka tertinggi untuk NAFLD, diikuti oleh Kaukasia dan Afrika-Amerika, meskipun Afrika-Amerika mencatat angka obesitas serta sindrom metabolik yang paling tinggi. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh adanya predisposisi genetik, khususnya varian I148M pada gen PNPLA3, yang diketahui berhubungan erat dengan peningkatan risiko NAFLD. Varian ini memiliki prevalensi tertinggi pada populasi Hispanik di Amerika, diikuti oleh individu kulit putih non-Hispanik, Asia-Amerika, dan paling rendah pada individu kulit hitam non-Hispanik. Kurangnya aktivitas fisik meningkatkan kemungkinan terjadinya NAFLD. Olahraga berperan dalam mempengaruhi sensitivitas insulin serta tingkat adiponektin dalam sirkulasi. Hubungan antara aktivitas fisik dan kadar lemak intrahepatik yang lebih rendah mungkin dimediasi oleh peningkatan sensitivitas insulin dan kadar adiponektin yang lebih tinggi, bukan melalui efek langsung pada penyimpanan lemak di hati.³

Penambahan massa tubuh meningkatkan kemungkinan terjadinya NAFLD, sedangkan penurunan massa tubuh adalah satu-satunya cara yang terbukti dapat

memperbaiki NAFLD. Obesitas visceral berhubungan dengan resistensi insulin dan meningkatnya jumlah lemak dalam hati. Lemak yang berada di sekitar organ dalam melepaskan TNF dan leptin, yang dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya fibrosis. Resistensi insulin memiliki peranan krusial dalam perkembangan NAFLD. Kondisi ini mendorong lipolisis pada jaringan lemak, yang menghasilkan pelepasan asam lemak bebas dan penumpukan di hati, yang berujung pada *steatohepatitis*.³

Beberapa penelitian yang berbasis pada populasi menunjukkan bahwa angka kejadian NAFLD lebih tinggi di kalangan pasien yang menderita DM-2, dengan kisaran antara 30% sampai 70%. Sebuah tinjauan sistematis dan meta-analisis terbaru mengungkapkan bahwa proporsi NAFLD secara umum mencapai 55,5% di antara pasien DM-2. Dalam kondisi dislipidemia, lipotoksitas merujuk pada kadar lipid serta produk berbahaya yang terjadi karena penumpukan lemak di jaringan non-adiposa, yang memicu jalur inflamasi, gangguan fungsi sel, dan lipoapoptosis pada individu dengan NAFLD. Lipotoksitas memiliki peranan krusial dalam transisi dari NAFLD ringan menjadi *steatohepatitis*.³

2.1.4. Epidemiologi

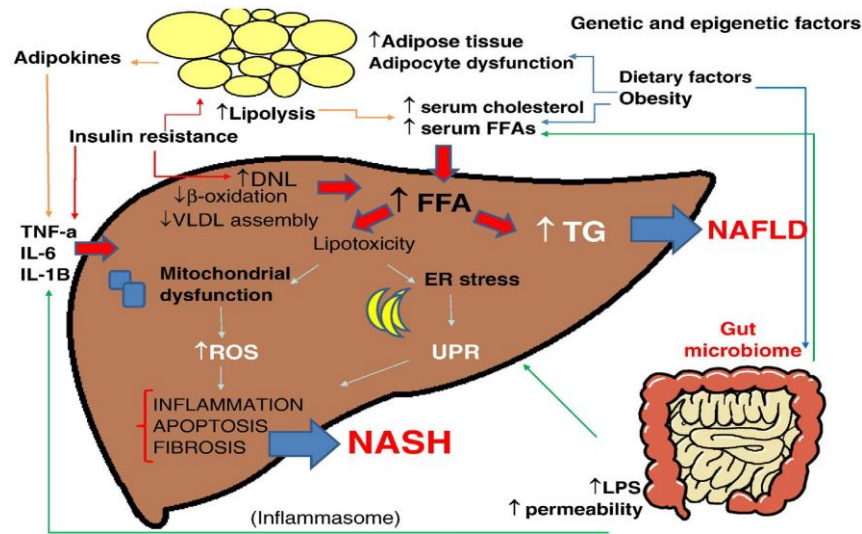
Kejadian NAFLD menyerang sekitar 25% populasi dunia, dengan 31,8% orang dari Timur Tengah, 13,5% dari Afrika, dan 30,4% dari Amerika Selatan.⁵ NAFLD mencapai 20% di Tiongkok, 27% di Hong Kong, dan berkisar antara 15% hingga 45% di kawasan Asia Selatan, Asia Tenggara, Korea, Jepang, serta Taiwan.⁴ Angka kejadian NAFLD di Indonesia diperkirakan mencapai sekitar

30,6% dan kejadian NAFLD ini cenderung terjadi pada masyarakat yang berumur kisaran usia 40-49 tahun.⁶

2.1.5. Patofisiologi

Faktor lingkungan, gaya hidup yang kurang sehat, dan adanya obesitas, mengakibatkan akumulasi *free fatty acid* (FFA) dan kolesterol menjadi meningkat, resistensi insulin berkembang, proliferasi dan fungsi adiposit terganggu dan juga terjadinya perubahan mikrobioma usus. Resistensi insulin mempengaruhi jaringan adiposa dengan mengganggu fungsi adiposit, memicu lipolisis, dan melepaskan adipokin dan sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-6, yang juga membantu mempertahankan resistensi insulin.⁴

Resistensi insulin mengakibatkan perubahan pada metabolisme sistemik lipid normal. Kadar glukosa darah dikontrol oleh insulin dengan mendorong nutrisi ke dalam sel dari aliran darah setelah makan. Hati umumnya tetap sensitif terhadap insulin, perkembangan resistensi insulin ini terjadi pada otot dan jaringan adiposa. Otot dan jaringan adiposa menjadi kurang sensitif terhadap efek insulin dan glukosa jadi lebih sedikit masuk ke jaringan ini. Akibatnya, keadaan katabolik terjadi, di mana jaringan adiposa perifer dipecahkan dan asam lemak bebas dilepaskan ke sirkulasi sistemik. Hiperinsulinemia terjadi ketika sel beta pankreas mengeluarkan jumlah insulin yang lebih tinggi untuk mengimbangi kadar glukosa darah yang tinggi. Hati yang tetap sensitif dan terpapar oleh glukosa darah, trigliserida serum, dan insulin yang meningkat, memasuki keadaan hiperanabolik sehingga ia terus mensintesis dan menyimpan lipid yang mengakibatkan penumpukan.²⁰



Gambar 2. 1 Patofisiologi NAFLD²¹

2.1.6. Gejala Klinis

Sebagian besar pasien NAFLD tidak mengalami gejala apapun (asimtomatik), namun sebagian pasien mungkin mengalami keluhan berupa rasa tidak nyaman pada kuadran kanan atas, kelelahan, pembesaran hati (*hepatomegali*), kulit gelap seperti beludru (*akantosis nigrikans*), dan adanya benjolan lemak di tubuhnya (*lipomatosi*).²²

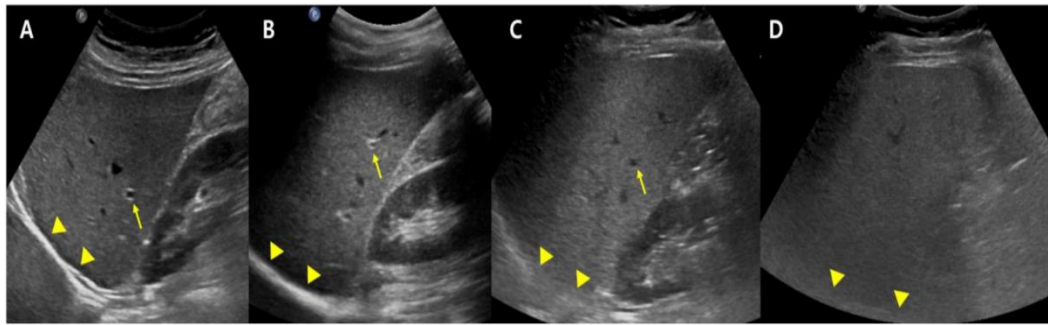
2.1.7. Diagnosis

Anamnesis beberapa pasien mungkin mengeluhkan tidak ada gejala, namun ada juga beberapa pasien yang mengeluhkan gejala seperti mudah merasa kelelahan, sakit kepala, dan rasa tidak enak pada perut bagian kanan atas. Pemeriksaan fisik pada pasien NAFLD dapat ditemukan hati yang membesar.⁴

Kasus NAFLD diduga terjadi pada individu yang menunjukkan hasil tes darah yang abnormal atau terdapat perubahan lemak yang terdeteksi melalui USG. Pada kondisi ini, kadar transaminase serum dan feritin seringkali tidak normal. Pada

fase awal penyakit, peningkatan kadar aspartat aminotransferase (AST) dan alanine aminotransferase (ALT) adalah yang paling sering terlihat. Jika penyakit belum mencapai kondisi fibrosis atau sirosis, umumnya hasil tes fungsi hati tetap normal.⁴

Untuk mendukung diagnosis NAFLD, pencitraan seperti *ultrasonografi* (USG), *computed tomography* (CT) *scan*, dan *magnetic resonance imaging* (MRI) dapat digunakan untuk menunjang diagnosis. Pencitraan USG merupakan modalitas utama untuk mendiagnosis NAFLD. Pencitraan ini memiliki sensitivitas yang cukup tinggi dan biaya yang cukup murah.⁴ Sensitivitas dan spesifisitas yang dimiliki USG yaitu 74,5% dan 86,6%.²³ Pada pencitraan ini perubahan pada steatosis hati dapat digambarkan sebagai hiperekogenisitas karena kantong lipid, batas vaskular yang kurang jelas, dan heterogenitas parenkim.⁴ Derajat keparahan steatosis hati berdasarkan USG dibagi 3 yaitu, derajat 1 dengan gambaran pada ekogenisitas parenkim hatinya mengalami peningkatan ringan dan pada diafragma dan dinding vena porta ekogenisitasnya masih normal, derajat 2 digambarkan dengan ekogenisitas parenkim hatinya mengalami peningkatan sedang dan pada diafragma dan dinding vena porta ekogenisitasnya mengalami penurunan, lalu pada derajat 3 digambarkan dengan ekogenisitas parenkim hati mengalami peningkatan parah dan pada dinding vena porta dan diafragma hampir tidak ada visualisasi.¹⁸



Gambar 2. 2 Derajat perlemakan hati berdasarkan pemeriksaan USG. Gambar USG menunjukkan : (a) Ekogenisitas hati normal, (b) derajat 1, (c) derajat 2, dan (d) derajat 3.²⁴

CT dapat juga digunakan pada NAFLD dengan mendeteksi adanya lemak dengan gambaran hati berlemak tampak lebih gelap atau kurang padat (hipodens) dibandingkan dengan limpa dan vena hepatic. CT ini bukanlah modalitas utama untuk mendiagnosis NAFLD. Hal ini disebabkan karena pencitraan ini menggunakan biaya yang lebih mahal daripada USG.⁴ Sensitivitas dan spesifisitas yang dimiliki CT yaitu 72% dan 88%.²⁵ Pencitraan lain yang dapat digunakan untuk menghitung dan mendeteksi perubahan lemak hati dengan lebih akurat ialah MRI, hanya saja pencitraan ini tidak mampu membedakan antara perlemakan hati, steatohepatitis, dan steatohepatitis dengan fibrosis sampai stadium akhir dari kerusakan fibrotik atau bahkan sirosis.⁴ Sensitivitas dan spesifisitas yang dimiliki MRI yaitu 77-100% dan 87-91%.²⁶ CT dan MRI ini dinilai kurang sensitif untuk mendeteksi adanya proses inflamasi atau fibrotik pada hati.²²

2.1.8. Tatalaksana

2.1.7.1. Tatalaksana NAFLD Berisiko Rendah

Pasien yang mengalami NAFL atau NASH tanpa adanya fibrosis biasanya dianggap memiliki kemungkinan kecil untuk mengalami komplikasi serius yang berhubungan dengan hati, seperti munculnya asites, pendarahan varises, ensefalopati hepatic, atau kematian yang disebabkan penyakit hati dalam periode 10-15 tahun. Mempertimbangkan minimnya kemungkinan munculnya komplikasi hati yang merugikan pada orang-orang yang berada dalam kategori risiko rendah NAFLD, sebagian besar pasien tidak memerlukan pengobatan.⁴

2.1.7.1.1. Diet

Terdapat penelitian jangka pendek yang meneliti peran makronutrien tertentu dalam NAFLD. Asupan karbohidrat dari makanan telah dihubungkan dengan meningkatnya inflamasi sistemik, sementara diet rendah kalori yang membatasi karbohidrat telah berhubungan dengan penurunan steatosis hati yang lebih signifikan dibandingkan dengan diet rendah kalori secara umum. NAFLD juga berkaitan dengan diet kolesterol. Pada mayoritas kejadian, diet kolesterol dapat menyebabkan *de novo lipogenesis* di hati dan peningkatan jumlah kolesterol bebas intraseluler yang dapat beracun dan merusak bagi sel.⁴

2.1.7.1.2. Penurunan berat badan

Pengelolaan berat badan serta kesehatan secara keseluruhan adalah landasan utama dalam perawatan semua pasien dengan NAFLD. Ketika penurunan berat badan terjadi secara bertahap, kita dapat melihat pengurangan level ALT dan kondisi steatosis, sementara penurunan berat badan yang signifikan dapat menyebabkan perbaikan pada NASH dan bahkan perbaikan pada fibrosis.⁴

2.1.7.1.3. Olahraga

Olahraga berperan penting dalam meningkatkan kesehatan jantung secara keseluruhan, yang sangat relevan mengingat penyakit kardiovaskular merupakan penyebab utama kematian pada pasien dengan NAFLD. Selain itu, olahraga juga berkontribusi terhadap perbaikan resistensi insulin, baik di hati maupun jaringan perifer. Beberapa data menunjukkan bahwa latihan aerobik lebih efektif dibandingkan latihan resistensi dalam menurunkan kadar lemak intrahepatik.⁴

2.1.7.2. Tatalaksana NASH Dengan Fibrosis

Penyakit yang diderita pasien ini mempunyai kemungkinan untuk berkembang menjadi sirosis, meskipun kondisi hati dalam jangka pendek bagi pasien yang menderita NASH dan fibrosis stadium 1-2 masih menunjukkan prognosis yang sangat baik. Pasien yang mengalami NASH, terutama yang menunjukkan tanda-tanda fibrosis tingkat sedang, perlu dipertimbangkan untuk mendapatkan perawatan medis dengan obat-obatan.⁴

2.1.7.2.1. Vitamin E

Vitamin E ini baik untuk perbaikan histologi NASH. Dalam uji coba PIVENS, dosis 800 IU/hari vitamin E dalam 96 minggu memiliki hubungan dengan menurunnya serum aminotransferase, perbaikan histologis, peradangan, pembengkakan dan perbaikan steatohepatitis pada pasien dengan NASH. Ketika

vitamin E digunakan, perhatian khusus harus diberikan pada pengendalian hipertensi dan faktor risiko aterogenik.⁴

2.1.7.2.2. Pioglitazone

Pioglitazone, yang termasuk dalam golongan thiazolidinedione, adalah obat yang bertindak sebagai *agonis gamma peroxisome proliferasi-activated receptor* (PPAR) yang meningkatkan sensitivitas tubuh terhadap insulin. Terapi dengan pioglitazone telah terbukti dapat menurunkan kadar enzim aminotransferase, mengurangi akumulasi lemak hepatis (steatosis), serta menekan proses inflamasi dan edema pada pasien dengan NASH yang juga menderita DM-2.⁴

Berbagai studi umumnya menggunakan pioglitazone dengan dosis 30 mg/hari, dan hasilnya menunjukkan bahwa dibandingkan dengan plasebo, terapi ini mampu memperbaiki seluruh parameter histologis pada pasien dengan NASH serta berkontribusi terhadap resolusi steatohepatitis.⁴

Meskipun pioglitazone memiliki manfaat terapeutik pada pasien NASH, penggunaannya dibatasi oleh potensi efek samping yang menyertainya. Beberapa efek samping yang dilaporkan meliputi kenaikan berat badan, penurunan kepadatan tulang (osteopenia), peningkatan risiko fraktur, retensi cairan, gagal jantung kongestif, serta kemungkinan peningkatan risiko kanker kandung kemih. Kenaikan berat badan menjadi perhatian khusus karena cenderung berlanjut bahkan setelah pengobatan dihentikan.⁴

2.1.7.2.3. Silymarin

Silymarin merupakan kombinasi dari enam flavonolignan utama (silybin A dan B, isosilybin A dan B, silychristin, serta silydianin), bersama dengan senyawa polifenolik minor yang lain. Dalam penelitian yang dilakukan secara acak, double-blinded. Pada pasien dengan NASH yang telah dikonfirmasi melalui pemeriksaan histopatologi (biopsi), pemberian silymarin dengan dosis 700 mg sebanyak tiga kali sehari selama 48 minggu menunjukkan efektivitas yang lebih tinggi dalam menurunkan tingkat fibrosis dibandingkan dengan kelompok yang menerima plasebo. Regimen dosis ini dinilai aman serta dapat ditoleransi dengan baik oleh pasien.⁴

2.1.7.2.4. Bedah Bariatrik

Pasien yang tidak menunjukkan respons terhadap perubahan dalam gaya hidup dan penggunaan obat, dapat mempertimbangkan bedah bariatrik sebagai alternatif untuk menurunkan berat badan serta mengatasi komplikasi metabolik, yang memberikan hasil yang konsisten dalam jangka waktu yang panjang. Pembedahan bariatrik juga bisa meningkatkan kondisi histologi hati, baik terkait dengan steatosis maupun ballooning dan fibrosis. Operasi bariatrik dibatasi hanya bagi individu yang mengalami obesitas tingkat II (BMI lebih dari 32,5 kg/m² untuk orang Asia dan lebih dari 35 kg/m² untuk orang Kaukasia).⁴

2.1.7.3. Tatalaksana NAFLD Berisiko Tinggi

Pasien yang mengalami fibrosis stadium lanjut (fibrosis bridging atau sirosis) memiliki kemungkinan untuk mengalami hasil klinis yang buruk dalam

rentang waktu yang lebih cepat. Tujuan pengobatan bagi pasien dengan penyakit hati stadium lanjut adalah untuk membalikkan (reversal) proses fibrogenesis yang memicu terjadinya fibrosis hati, mengatasi penyebab metabolik dan peradangan dalam penyakit tersebut, serta mencegah atau mengobati komplikasi yang diakibatkan oleh sirosis. Pasien yang mengalami sirosis perlu melakukan pemeriksaan untuk HCC dan juga perlu menjalani pemeriksaan untuk varises esofagus sesuai dengan saran dari pedoman praktik *American Association for the Study of Liver Diseases*.⁴

2.1.7.3.1. Transplantasi Hati

NASH kini menjadi salah satu indikasi utama transplantasi hati di negara-negara Barat. Hal ini berkaitan dengan tingginya angka obesitas, sarkopenia, penyakit kardiovaskular, dan gangguan ginjal kronis pada pasien dengan NASH, yang turut memperbesar risiko terjadinya komplikasi pasca-transplantasi. Beberapa komplikasi yang sering terjadi meliputi perpanjangan waktu penggunaan ventilasi mekanik, gangguan dalam proses penyembuhan luka, meningkatnya kegagalan graft primer, serta risiko infeksi pascaoperasi yang lebih tinggi.⁴

Pasien yang mengalami obesitas berat ($BMI > 40 \text{ kg/m}^2$) bisa saja dianggap tidak memenuhi syarat untuk menjalani transplantasi hati, kecuali dilakukan upaya sebelumnya untuk menurunkan berat badan melalui rencana modifikasi gaya hidup yang disesuaikan dengan kebutuhan individu. Berbagai panduan sepakat bahwa operasi transplantasi hati merupakan tindakan yang bisa dilaksanakan pada pasien NASH yang menderita penyakit hati tahap akhir.⁴

2.1.9. Komplikasi

2.1.9.1. Sirosis

NAFLD telah menjadi alasan utama penyakit hati kronis di dunia dan menjadi salah satu faktor utama penyebab sirosis.²⁷ Keadaan ini disebabkan oleh penumpukan trigliserida hati dan peradangan nekrotik yang kuat, yang akhirnya mengarah pada perkembangan sirosis.²⁸ Sirosis merupakan tahap terakhir dari berbagai penyakit hati kronis yang ditandai dengan gejala umum seperti nekroinflamasi, fibrosis, serta nodul regeneratif, yang mengubah struktur hati yang normal sehingga mengurangi kemampuan fungsionalnya dan mengubah struktur pembuluh darah.²⁷ Peluang NAFLD berkembang menjadi sirosis yaitu 3% dalam 15 tahun.²⁹

2.1.9.2. *Hepatocellular Carcinoma (HCC)*

HCC adalah jenis kanker hati paling umum dan penyebab ketiga terbesar kematian akibat kanker di seluruh dunia.³⁰ Meskipun penelitian berbasis populasi yang meneliti keterkaitan antara NAFLD dan HCC masih terbatas, NAFLD telah diakui sebagai salah satu penyebab utama dari terjadinya HCC. Sekitar 10% hingga 20% kasus HCC di Amerika Serikat saat ini dipicu oleh NAFLD.³¹ Kejadian HCC pada pasien NAFLD sekitar 0.03% per tahun dan pada pasien NAFLD dengan sirosis sekitar 3,78% per tahun.³²

Mekanisme yang mendasari kondisi ini masih menjadi perdebatan. Dalam sebuah studi yang melibatkan pasien NAFLD yang terdiagnosis di 130 fasilitas Veteran Administration, Kanwal dan rekan-rekannya menunjukkan bahwa risiko terjadinya HCC dan sirosis meningkat secara bertahap seiring dengan

bertambahnya jumlah karakteristik sindrom metabolik. DMT-2 menunjukkan risiko tertinggi untuk perkembangan menjadi HCC dalam kelompok pasien ini, mengindikasikan bahwa DMT-2 adalah salah satu fokus utama untuk pencegahan sekunder HCC.³¹

2.1.9.3. Kematian

Banyak penelitian kohort secara konsisten mencatat bahwa NAFLD, terutama dalam bentuk yang lebih berat, berhubungan dengan peningkatan risiko kematian karena penyebab tertentu. Penyebab paling umum kematian pada pasien NAFLD adalah penyakit kardiovaskular, diikuti oleh kanker ekstra-hepatik dan masalah yang terkait dengan hati. Sebuah meta-analisis yang melibatkan 45 penelitian dengan hampir 8,5 juta individu yang diamati selama 4 hingga 13 tahun, Younossi dan rekan-rekannya memperkirakan bahwa tingkat kematian total per 1000 orang/tahun adalah sekitar 15,4 untuk pasien NAFLD.³¹

2.2 Dislipidemia

2.2.1. Definisi

Dislipidemia merupakan suatu kondisi yang ditandai dengan abnormalnya kadar lipid dalam darah seperti kolesterol, *low-density lipoprotein* (LDL), trigliserida, serta *high-density lipoprotein* (HDL).³³

2.2.2. Klasifikasi

Dislipidemia dibagi menjadi dua jenis, yaitu dislipidemia primer dan sekunder. Dislipidemia primer disebabkan oleh faktor genetik yang berupa mutasi pada protein reseptor, yang bisa disebabkan oleh kelainan pada satu gen

(monogenik) atau beberapa gen sekaligus (poligenik), sedangkan pada dislipidemia sekunder muncul karena perubahan pola makan dan minimnya aktivitas fisik yang memadai.³⁴

2.2.3. Epidemiologi

Studi NCD-RisC mengumpulkan informasi dari 102,6 juta orang berusia 18 tahun ke atas yang memberikan gambaran rata-rata kolesterol total (TC) dan non-HDL-C yang disesuaikan dengan usia di berbagai negara dan wilayah antara tahun 1980 hingga 2018. Secara keseluruhan, tidak banyak perubahan yang terlihat antara tahun 1980 dan 2018 dalam hal rata-rata TC dan non-HDL-C yang distandarisasi menurut usia, tetapi ada perbedaan signifikan di beberapa negara dan wilayah. Beberapa negara yang memiliki angka rata-rata non-HDL-C tertinggi pada laki-laki di tahun 2018 meliputi Malaysia, Latvia, Filipina, Lebanon, dan Serbia, sedangkan beberapa negara yang memiliki angka rata-rata non-HDL-C tertinggi pada perempuan di tahun 2018 meliputi Malaysia, Indonesia, Ekuador, Myanmar, dan Thailand.³⁵

Berdasarkan informasi RISKESDAS tahun 2018, angka kejadian dislipidemia di Indonesia untuk orang yang berusia 15 tahun ke atas mencapai 28,8% dengan total kolesterol melebihi 200 mg/dL. Sebagian besar kasus ini terjadi pada masyarakat yang tinggal di daerah perkotaan dibandingkan dengan mereka yang tinggal di desa.¹⁰

2.2.4. Etiologi & Faktor Risiko

Dislipidemia dibagi 2 yaitu dislipidemia primer dan sekunder. Dislipidemia primer terjadi karena disebabkan oleh mutasi genetik. Contoh dari dislipidemia

primer meliputi hiperkolesterolemia familial, hipertrigliseridemia familial, hiperlipidemia gabungan familial, dan disbetalipoproteinemia familial. Hipertrigliseridemia familial disebabkan oleh mutasi pada gen LPL atau gen apo C-II, yang mengganggu hidrolisis trigliserida dalam kilomikron dan lipoprotein densitas sangat rendah (VLDL), yang menyebabkan kadar trigliserida tinggi dan pankreatitis. Hiperlipidemia gabungan familial disebabkan oleh produksi berlebih lipoprotein yang mengandung apo B, seperti VLDL dan LDL, oleh hati, yang menyebabkan kadar kolesterol dan trigliserida tinggi serta resistensi insulin. Disbetalipoproteinemia familial disebabkan oleh mutasi pada gen apo E, yang mengganggu pembersihan kilomikron dan VLDL dari darah, yang menyebabkan kadar kolesterol dan trigliserida tinggi serta xantoma.³⁶

Dislipidemia sekunder terjadi akibat faktor gaya hidup atau penyakit lain yang mempengaruhi kadar lipid dalam darah. Dislipidemia ini dapat diubah atau disembuhkan dengan mengatasi penyebab yang mendasarinya. Contoh dari faktor risiko dislipidemia sekunder meliputi kurangnya olahraga, pola makan yang buruk, kelebihan berat badan, diabetes, hipotiroidisme, penyakit ginjal kronis, masalah hati, penyalahgunaan alkohol, merokok, dan pemakaian beberapa jenis obat.³⁶

2.2.5. Patofisiologi

Pada proses metabolisme lemak, peran insulin adalah untuk mengurangi pelepasan FFA. Ketika terjadi resistensi insulin, kemampuan untuk menekan pelepasan ini menghilang, yang menyebabkan meningkatnya jumlah FFA dalam sirkulasi. Peningkatan ini akan dibawa ke hati dan otot melalui darah. Peningkatan

FFA di hati membuat organ ini terstimulasi untuk memproduksi dan melepaskan VLDL.³⁷

Peningkatan jumlah VLDL yang berfungsi sebagai pengangkut utama trigliserida menunjukkan adanya resistensi terhadap insulin. Insulin memiliki peran penting dalam setiap langkah produksi dan pelepasan VLDL. Di hati, insulin menghambat proses transkripsi dari *Microsomal Triglyceride Transfer Protein* (MTP) yang berfungsi dalam pemindahan trigliserida pada apolipoprotein B yang baru terbentuk (apoB), yang merupakan protein utama di permukaan VLDL. Produksi apoB cenderung stabil, jika terjadi peningkatan asam lemak bebas, ini akan mendorong peningkatan produksi VLDL. Ada dua jenis VLDL yang dibuat, yang pertama adalah VLDL-1 yang mengandung banyak trigliserida, dan yang kedua adalah VLDL-2 yang memiliki konsentrasi trigliserida yang lebih rendah.³⁷

VLDL-1 mengandung sejumlah besar trigliserida serta memiliki kadar apolipoprotein CIII (apo CIII) dan apolipoprotein E yang tinggi. VLDL-1 berperan sebagai indikator konsentrasi trigliserida plasma dan memiliki keterkaitan yang erat dengan sensitivitas insulin. Dibandingkan dengan VLDL-2, produksi VLDL-1 jauh lebih tinggi. Proses pembentukan VLDL-1 terdiri dari tiga tahap, dimulai dengan lipidasi awal, yaitu penambahan molekul hidrofobik pada apolipoprotein B100 (ApoB100) di hepatosit, yang menghasilkan partikel nascent pre-VLDL. Pada tahap kedua, pre-VLDL mengalami lipidasi lanjutan sehingga terbentuk VLDL-2. Tahap akhir melibatkan lipidasi lebih lanjut dari VLDL-2 yang menghasilkan partikel VLDL-1.³⁷

Pada langkah selanjutnya, VLDL-1 yang memiliki tingkat trigliserida tinggi mengalami perubahan menjadi bentuk kolesterol LDL yang kecil dan padat (sdLDL) melalui dua tahap. Tahap pertama melibatkan pemindahan trigliserida dari VLDL-1 ke LDL oleh enzim *Cholesteryl Ester Transfer Protein* (CETP), sedangkan tahap kedua adalah saat LDL yang kaya trigliserida diubah menjadi sdLDL dengan bantuan enzim Hepatic Lipase (HL). SdLDL memiliki risiko yang jauh lebih tinggi dibandingkan dengan LDL normal karena kemampuannya yang lebih baik untuk menembus tunika intima arteri dan berpotensi mengendap di pembuluh darah yang lebih besar. Hal ini disebabkan oleh kecenderungannya untuk berikatan dengan proteoglikan di dinding arteri yang terdapat dalam matriks ekstraseluler, yang ukurannya lebih kecil dibandingkan dengan LDL biasa. Selain itu, dijelaskan bahwa ikatan tidak langsung melalui *bridging molecules* seperti *lipoprotein lipase* dan *decorin* akan mengakibatkan peningkatan retensi atau pengendapan. Partikel sdLDL yang menumpuk di tunika intima kemudian akan mengalami perubahan akibat stres oksidatif. Proses oksidasi LDL di tunika intima ini akan memicu serangkaian reaksi yang mengarah pada pembentukan makrofag sel busa dan terbentuknya plak. Dalam peredaran darah, sdLDL memiliki kecenderungan rendah untuk berikatan dengan reseptor kolesterol LDL yang ada pada hepatosit, sehingga mengurangi proses penyerapan dan pembersihan sdLDL, mengakibatkan peningkatan konsentrasinya dalam sirkulasi. Tingginya kadar VLDL juga akan mempercepat pertukaran kolesterol ester antara HDL dan LDL dengan yang terdapat pada partikel VLDL. ApoA-I akan terpisah dari HDL yang kaya akan trigliserida. ApoA-I yang terpisah tersebut akan dikeluarkan dari plasma dan diekskresikan melalui ginjal, sehingga jumlah HDL yang diperlukan

untuk transportasi kolesterol terbalik menjadi berkurang. LDL yang kaya trigliserida kemudian akan mengalami lipolisis menjadi partikel bersifat lebih aterogenik. Akibatnya, kadar HDL menurun sementara jumlah sdLDL meningkat.³⁷

Kondisi hipertrigliseridemia dalam dislipidemia, selain diakibatkan oleh peningkatan produksi VLDL, juga bisa disebabkan oleh berkurangnya laju pembersihan akibat penurunan efektivitas enzim lipoprotein lipase. Hal ini terjadi karena enzim tersebut terdorong keluar dari permukaan endotel sebagai respon terhadap tingginya kadar FFA. Peningkatan kadar glukosa dalam darah juga akan menyebabkan peningkatan produksi VLDL. Ini disebabkan oleh tingginya kadar glukosa yang disertai dengan rendahnya kadar insulin, yang akan meningkatkan ekspresi ApoC-III, yaitu protein yang terdapat pada permukaan apoB dan HDL, yang pada gilirannya akan menghambat fungsi enzim lipoprotein lipase.³⁷

2.2.6. Gejala Klinis

Dislipidemia biasanya tidak menunjukkan gejala dan sering kali terdeteksi saat pemeriksaan profil lipid darah. Kadar trigliserida yang sangat tinggi bisa memicu pankreatitis akut, hepatosplenomegali, parestesia, dan gangguan kesadaran. Pada kadar LDL yang sangat tinggi (hiperkolesterolemia familial), bisa muncul xanthelasma pada kelopak mata serta xantoma di area tendon achilles, siku, dan lutut.³⁴

2.2.7. Diagnosis

Tes darah dapat dilakukan saat berpuasa atau setelah makan (TG lebih tinggi setelah makan), tetapi perlu dikonfirmasi melalui dua sampel puasa (puasa

minimal 12 jam) jika ada perubahan, dengan selang waktu 2–3 minggu. Rasio antara kedua nilai ini akan digunakan untuk keperluan diagnostik dan terapi. Sampel setelah makan menunjukkan pengukuran kolesterol non-HDL dengan mengurangi HDL dari kolesterol total. Peradangan sekunder akibat infeksi berat dapat menyebabkan peningkatan trigliserida dengan cepat, sehingga tes darah tidak disarankan dilakukan dalam waktu 3 minggu setelah infeksi. Pengukuran profil lipoprotein puasa yang mencakup kolesterol total, LDL, HDL, dan trigliserida perlu dilakukan.³⁸

Tabel 2. 1 Interpretasi kadar lipid^{39,40}

Kolesterol Total	<200 mg/dL	Normal
	200-239 mg/dL	Cukup Tinggi
	≥240 mg/dL	Tinggi
LDL	<100 mg/dL	Normal
	100-129 mg/dL	Mendekati Normal
	130-159 mg/dL	Cukup Tinggi
	160-189 mg/dL	Tinggi
	≥190 mg/dL	Sangat Tinggi
HDL	<40 mg/dL (pria) <50 mg/dL (wanita)	Rendah
	≥60 mg/dL	Tinggi
TG	<150 mg/dL	Rendah
	150-199 mg/dL	Cukup Tinggi
	200-299 mg/dL	Tinggi

	≥ 500 mg/dL	Sangat Tinggi
--	------------------	---------------

2.2.8. Tatalaksana

2.2.8.1 Tatalaksana Non-Farmakologi

2.2.8.1.1 Pola Makan

Pola makan perlu disesuaikan dengan cara mengurangi asupan makanan yang kaya lemak, kolesterol, dan karbohidrat olahan. Diet yang tepat untuk mengatasi dislipidemia sebaiknya mengikuti pedoman dari diet Mediterania, pendekatan diet untuk menghentikan hipertensi, atau diet perubahan gaya hidup terapeutik. Jenis pola makan ini mampu menurunkan kadar LDL dan trigliserida, meningkatkan kadar HDL, serta menurunkan tekanan darah, peradangan, dan menekan stres oksidatif.³⁶

2.2.8.1.2. Kegiatan Fisik

Jumlah serta intensitas aktivitas fisik yang disarankan untuk mengelola dislipidemia bervariasi berdasarkan usia, kondisi kesehatan, dan tujuan pribadi. American Heart Association (AHA) merekomendasikan agar orang dewasa menjalani setidaknya 150 menit aktivitas aerobik dengan intensitas sedang atau 75 menit dengan intensitas tinggi setiap minggu, atau bisa juga kombinasi dari kedua jenis latihan tersebut.³⁶

Latihan aerobik berintensitas sedang mencakup aktivitas seperti berjalan cepat, bersepeda santai, berenang, dan menari, sedangkan latihan aerobik intensitas tinggi mencakup kegiatan seperti berlari, lompat tali, dan berbagai jenis olahraga berat lainnya. American Heart Association (AHA) juga merekomendasikan agar orang dewasa melakukan latihan kekuatan otot minimal

dua kali per minggu, dengan mencakup seluruh kelompok otot utama. Contoh dari latihan ini meliputi angkat beban, push-up, dan penggunaan *resistance band*. Bagi individu dengan dislipidemia, sangat penting untuk berkonsultasi terlebih dahulu dengan tenaga medis sebelum memulai atau meningkatkan intensitas aktivitas fisik.³⁶

2.2.8.1.3. Manajemen Berat Badan

Manajemen berat badan adalah elemen penting lainnya dalam perubahan gaya hidup, karena dapat meningkatkan profil lipid, mengurangi tekanan darah, serta menurunkan kemungkinan terjadinya diabetes dan sindrom metabolik. Manajemen berat badan mencakup usaha untuk mencapai dan mempertahankan berat badan yang sehat, yang ditentukan dengan indeks massa tubuh antara 18,5 hingga 24,9 kg/m². Pasien yang mengalami dislipidemia dan memiliki kelebihan berat badan atau obesitas perlu berusaha menurunkan berat badan secara bertahap dan konsisten, yang berkisar antara 5% hingga 10% dari berat badan awal mereka dalam rentang waktu 6 hingga 12 bulan, melalui pengurangan asupan kalori dan peningkatan aktivitas fisik.³⁶

2.2.8.1.4. Menghentikan kebiasaan Merokok

Berhenti dari kebiasaan merokok dapat memperbaiki kadar lipid dalam darah, menurunkan tekanan darah, dan mengurangi kemungkinan terjadinya penyakit jantung dan masalah kesehatan kronis lainnya. Kebiasaan merokok berdampak negatif pada kadar lipid dengan meningkatkan kadar LDL, trigliserida, dan non-HDL serta menurunkan kadar HDL. Merokok juga dapat meningkatkan kemungkinan penyakit jantung dengan merusak lapisan endotel, meningkatkan

peradangan, mengakselerasi oksidasi LDL, meningkatkan pembekuan darah, dan menyebabkan penyempitan pembuluh darah. Dengan menghentikan merokok, efek ini bisa dibalik dan profil lipid serta risiko penyakit jantung dapat membaik dalam waktu beberapa minggu hingga bulan.³⁶

2.2.8.2. Tatalaksana Farmakologi

2.2.8.2.1. Statin

Statin merupakan tatalaksana lini pertama untuk pasien dislipidemia. Statin menghambat reduktase 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A (HMG-CoA), yang berfungsi sebagai langkah pengatur utama dalam pelepasan kolesterol dari hati atau enzim yang mengendalikan pembentukan kolesterol di dalam tubuh dengan menurunkan kadar kolesterol di dalam sel dan mempercepat pengeluaran LDL. Yang paling umum dipakai adalah rosuvastatin atau pravastatin (untuk usia lebih dari 8 tahun), dan statin lain seperti atorvastatin, simvastatin, atau lovastatin dianjurkan untuk individu yang berusia lebih dari 10 tahun.³⁸

2.2.8.2.2. Sekuestran Asam Empedu

Sekuestran asam empedu seperti resin kolestiramin, kolesevelam, dan kolestipol HCl bekerja dengan mengikat asam empedu, sehingga mengurangi jumlahnya yang diserap dan meningkatkan sekresi dari hati, yang pada gilirannya menurunkan kadar kolesterol dalam hepatosit. Sekuestran asam empedu (BAS) mengikat asam empedu di dalam lumen usus, sehingga mengganggu sirkulasi asam empedu antara usus dan hati. Akibatnya, pembentukan asam empedu dipercepat oleh hati, yang menyebabkan penurunan cadangan kolesterol. BAS

juga dapat menurunkan total kolesterol dan LDL dalam plasma, sambil meningkatkan kadar kolesterol HDL dan apoA1.³⁸

2.2.8.2.3. Fibrat

Fibrat adalah obat yang paling efektif untuk menurunkan kadar trigliserida. Obat ini juga dapat mengurangi LDL dan meningkatkan HDL. Fibrat lebih umum digunakan untuk mengatasi hipertrigliseridemia, namun penggunaannya pada anak-anak di bawah delapan belas tahun belum terbukti, sehingga hanya digunakan pada anak dengan hipertrigliseridemia di atas 500 mg/dl atau yang berisiko terkena pankreatitis dan tidak merespons perubahan pola makan. Contoh dari fibrat seperti bezafibrate, fenofibrate, dan gemfibrozil.³⁸

2.2.9. Hubungan Dislipidemia dengan NAFLD

Perubahan metabolisme lipid berperan sentral dalam perkembangan NAFLD. Akumulasi lemak di hati pada NAFLD terjadi karena ketidakseimbangan antara berbagai jalur metabolisme, seperti peningkatan penyerapan asam lemak dari sirkulasi, peningkatan sintesis asam lemak baru di hati (*De Novo Lipogenesis* (DNL)), oksidasi asam lemak yang tidak memadai, serta gangguan dalam proses ekspor lipid sebagai VLDL.⁴¹

Kombinasi antara peningkatan penyerapan lipid dan DNL menyebabkan akumulasi trigliserida dalam hepatosit dan peningkatan produksi serta sekresi VLDL. Produksi VLDL yang berlebihan ini menciptakan kondisi dislipidemia yang ditandai oleh hipertrigliseridemia, peningkatan lipoprotein kaya trigliserida, meningkatnya partikel sdLDL, dan rendahnya kadar HDL kolesterol.⁴¹

Setelah lipoprotein memasuki ruang subendotel pembuluh darah, mereka dapat berperan sebagai *Damage-Associated Molecular Patterns* (DAMP) yang mengaktivasi *Toll-like receptors* (TLR), terutama TLR2 dan TLR4. Aktivasi TLR ini memicu aktivasi inflammasom NLRP3, yang kemudian mengaktifkan enzim caspase-1. Caspase-1 memproses interleukin-1 β (IL-1 β), yang selanjutnya merangsang produksi IL-6 dan C-reactive protein (CRP), membentuk rangkaian respons inflamasi yang sering ditemukan pada pasien NAFLD.⁴¹

Selain itu, kondisi metabolik seperti akumulasi trigliserida di hati atau predisposisi genetik dapat mempengaruhi pembentukan lipoprotein ApoB yang bersifat aterogenik. Lipoprotein ini berkontribusi pada munculnya fenotipe proinflamasi. Di sisi lain, resistensi insulin juga memainkan peran penting sebagai faktor utama yang mendorong kelainan lipoprotein pada NAFLD.⁴¹

2.3 Diabetes Melitus Tipe-2 (DMT-2)

2.3.1. Definisi

Diabetes Melitus Tipe-2 (DMT-2) adalah gangguan metabolik kronis yang ditandai oleh hiperglikemia akibat resistensi insulin serta penurunan sekresi insulin oleh sel beta pankreas.¹²

DMT-2 adalah penyakit kronis yang ditandai oleh peningkatan kadar glukosa darah melebihi nilai normal. Diagnosis ditegakkan apabila kadar glukosa darah sewaktu mencapai ≥ 200 mg/dL atau kadar glukosa darah puasa berada pada angka ≥ 126 mg/dL.⁴²

2.3.2. Etiologi & Faktor Risiko

Faktor risiko pada DMT-2 dibagi menjadi 2, yaitu faktor risiko yang dapat diubah dan tidak dapat diubah. Faktor risiko yang dapat diubah yaitu seperti berat badan yang berlebihan, konsumsi alkohol, hipertensi, kurangnya kegiatan fisik, dislipidemia, pola makan yang tidak sehat, sedangkan faktor risiko yang tidak dapat diubah, yaitu seperti usia, jenis kelamin, riwayat keluarga yang menderita DM, ras, etnis, dan riwayat menderita diabetes melitus gestasional.¹⁴

Dengan bertambahnya usia, peluang untuk mengalami intoleransi glukosa juga bertambah. Dalam hal jenis kelamin, perempuan lebih rentan karena secara fisik memiliki kemungkinan yang lebih besar dalam peningkatan IMT. Di samping itu, sindrom pramenstruasi dan kondisi setelah menopause dapat menyebabkan perubahan distribusi lemak tubuh sehingga mudah terakumulasi, yang pada gilirannya dapat meningkatkan risiko perempuan untuk mengidap DMT-2. Memiliki anggota keluarga seperti orang tua dan saudara yang mengalami DM dapat meningkatkan kemungkinan seseorang terkena penyakit yang sama. Obesitas adalah penumpukan lemak di dalam tubuh yang terjadi akibat ketidakseimbangan antara kalori yang dikonsumsi dan kalori yang dibakar. Ketika kalori yang masuk lebih banyak daripada kalori yang dibakar, hal ini disebabkan oleh kurangnya aktivitas fisik, sehingga lemak menumpuk dalam tubuh dan meningkatkan kemungkinan terjadinya DMT-2. Di kalangan perokok, terdapat kecenderungan untuk mengalami penumpukan lemak di area tengah tubuh dibandingkan dengan mereka yang tidak merokok. Perokok juga diketahui memiliki resistensi terhadap insulin serta respons terhadap sekresi insulin yang

berlebihan, yang dapat menjelaskan tingginya risiko DMT-2 di kalangan perokok.¹⁴

2.3.3. Epidemiologi

Berdasarkan laporan IDF (2019), jumlah kasus DM di seluruh dunia terus mengalami kenaikan setiap tahun. Di tahun 2011 tercatat ada 366 juta, kemudian jumlahnya naik menjadi 382 juta pada tahun 2013, dan juga mengalami pertambahan di tahun 2015 dan 2017, yaitu mencapai 415 juta dan 425 juta. Pada tahun 2019, jumlah kasus DM meningkat lagi menjadi 463 juta. Diperkirakan bahwa pada tahun 2030 dan 2045, jumlah penderita DM akan mencapai 578 juta dan 700 juta orang yang terdiagnosa. DMT-2 ini adalah jenis penyakit yang paling umum dijumpai di kalangan masyarakat, mencakup 90-95% dari total kasus DM.⁴³

Kejadian DM di Sumatera Barat pada tahun 2021 mencapai 1,8%, angka ini lebih tinggi dibandingkan dengan tahun 2017 yang hanya 1,2%.⁴⁴ Kejadian DM di Kota Padang berdasarkan laporan Dinas Kesehatan Kota Padang pada tahun 2019 mencatat ada 17.017 orang yang menderita DM.⁴⁵

2.3.4. Patofisiologi

Patofisiologi dari DMT-2 bisa muncul melalui dua kondisi, yaitu resistensi terhadap insulin dan disfungsi pada sel β pankreas. Penyebab DMT-2 adalah ketidakmampuan sel-sel target insulin untuk merespons insulin dengan baik. Ini dikenal sebagai resistensi insulin. Resistensi insulin ini disebabkan oleh beberapa faktor, seperti obesitas, kurangnya aktivitas fisik, serta peningkatan usia.⁴⁶

Resistensi insulin muncul melalui peningkatan produksi asam lemak bebas, akumulasi asam lemak bebas di jaringan akan memicu resistensi insulin, khususnya di hati dan otot. Proses terjadinya resistensi insulin akibat asam lemak terjadi karena adanya persaingan antara asam lemak dan glukosa untuk berikatan dengan reseptor insulin. Oksidasi asam lemak meningkatkan kadar asetil koA dalam mitokondria dan menghambat enzim piruvat dehidrogenase. Mekanisme ini akan menyebabkan peningkatan asam sitrat di dalam sel, yang menghalangi akumulasi fosfo-fruktokinase dan glukosa-6 fosfat, sehingga terjadi penumpukan glukosa di dalam sel dan penurunan penyerapan glukosa dari luar sel. Resistensi insulin mengurangi pemanfaatan glukosa yang diatur oleh insulin di jaringan perifer. Kurangnya insulin atau adanya resistensi insulin menyebabkan gangguan dalam proses fosforilasi kompleks Insulin Reseptor Substrat (IRS), menurunnya pergerakan transporter glukosa-4 (GLUT-4) dan penurunan oksidasi glukosa, sehingga glukosa tidak bisa masuk ke dalam sel dan kondisi hiperglikemia bisa muncul, yang berujung pada DMT-2.⁴⁷

2.3.5. Gejala Klinis

Gejala klinis pada individu dengan DMT-2 dapat dikategorikan menjadi dua, yaitu gejala klasik dan gejala umum. Gejala klasik DMT-2 mencakup rasa haus berlebihan (polidipsi), nafsu makan yang meningkat (polifagi), frekuensi buang air kecil yang tinggi (poliuri), serta penurunan berat badan yang tidak jelas penyebabnya. Gejala umumnya meliputi mudah merasa lelah, kecemasan, nyeri tubuh, sensasi kesemutan, penglihatan kabur, rasa gatal, disfungsi ereksi pada pria, dan gatal pada area vulva bagi wanita.¹⁴

2.3.6. Diagnosis

Diagnosis DMT-2 ditegakkan berdasarkan kadar glukosa dalam darah serta hasil HbA1c. Pemeriksaan tambahan harus dilakukan untuk menilai kemungkinan adanya DMT-2 ketika terdapat keluhan seperti gejala klasik, yaitu rasa haus berlebihan (polidipsi), nafsu makan yang meningkat (polifagi), frekuensi buang air kecil yang tinggi (poliuri), serta penurunan berat badan yang tidak jelas penyebabnya. Gejala umum lainnya meliputi rasa lemah, sensasi kesemutan, gatal-gatal, penglihatan kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta gatal-gatal di area vulva pada wanita.⁴⁶

Penentuan diagnosis DMT-2 didasarkan pada hasil pengukuran kadar glukosa dalam darah setelah berpuasa yang melebihi 126 mg/dl. Kadar glukosa dalam plasma yang tercatat lebih dari 200 mg/dl dua jam setelah dilakukan Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan asupan glukosa 75 gram juga menjadi indikator. Kadar glukosa plasma yang berada di atas 200 mg/dl, bersamaan dengan gejala khas atau krisis hiperglikemia dan nilai HbA1c yang lebih dari 6,5% juga menjadi acuan.⁴⁶

2.3.7. Tatalaksana

2.3.7.1. Tatalaksana Non-Farmakologi

Tujuan utama dari penatalaksanaan DMT-2 adalah untuk mencegah terjadinya komplikasi, baik dalam jangka pendek maupun jangka panjang. Pendekatan non-farmakologis meliputi edukasi, pengaturan pola makan, dan aktivitas fisik. Edukasi bertujuan untuk meningkatkan literasi kesehatan pasien dalam rangka pencegahan dan pengelolaan penyakit secara menyeluruh,

contohnya termasuk pemahaman mengenai perawatan kaki pada pasien dengan ulkus diabetikum. Dalam aspek gizi, pola makan yang dianjurkan serupa dengan pedoman diet untuk masyarakat umum, yaitu diet seimbang yang disesuaikan dengan kebutuhan kalori dan zat gizi masing-masing individu. Pasien juga perlu mengetahui pentingnya menjaga konsistensi jenis makanan, waktu makan, serta jumlah kalori yang dikonsumsi setiap harinya. Aktivitas fisik secara rutin juga sangat dianjurkan. Latihan aerobik dengan intensitas sedang, seperti berjalan cepat, jogging, berenang, dan bersepeda santai, sebaiknya dilakukan selama 30–45 menit per sesi, sebanyak 3–5 kali dalam seminggu, dengan total durasi minimal 150 menit per minggu.¹⁴

2.3.7.2. Tatalaksana Farmakologi

Tatalaksana Farmakologi untuk DMT-2 dilakukan bersamaan dengan pengelolaan diet, aktivitas fisik, dan kebiasaan hidup sehat. Terapi ini meliputi obat yang diberikan secara oral maupun suntikan. Farmakologi yang dapat diberikan yaitu golongan biguanida. Biguanida merupakan tatalaksana utama untuk DMT-2, seperti metformin. Metformin adalah obat yang paling sering digunakan dan menjadi pilihan utama untuk pasien DMT-2. Obat ini telah terbukti efektif dalam menurunkan angka kematian yang disebabkan oleh DMT-2 karena dapat meningkatkan respon tubuh terhadap insulin, menurunkan kadar gula darah, mengurangi peluang terjadinya hipoglikemia dan penyakit kardiovaskular, serta menjadi satu-satunya obat penurun gula darah.¹⁴ Metformin dapat diberikan dengan dosis oral 3 x 500 mg.⁴⁸

Sulfonilurea adalah obat yang sering dipakai sebagai pengobatan kedua bagi pasien DMT-2 yang tidak mengalami obesitas parah, dengan cara langsung mempengaruhi sel pulau untuk menutup saluran K⁺ yang dipengaruhi ATP dan meningkatkan pelepasan insulin.¹⁴

2.3.8. Hubungan Dislipidemia dengan NAFLD pada Pasien DMT-2

Dislipidemia adalah salah satu jenis gangguan metabolik yang paling umum dijumpai pada orang yang menderita DMT-2, serta memiliki peranan krusial dalam perkembangan NAFLD. Pada individu dengan DMT-2, dislipidemia ditandai dengan tingginya kadar TG, peningkatan lipoprotein densitas rendah kecil dan padat (sdLDL), dan penurunan kadar kolesterol lipoprotein densitas tinggi (HDL-C). Perubahan dalam profil lipid ini dapat memperburuk resistensi insulin yang merupakan faktor utama dalam munculnya DMT-2 dan NAFLD. Di samping itu, kadar non-HDL-C yang lebih tinggi diketahui lebih merefleksikan risiko metabolik ketimbang kadar LDL-C dalam kemampuan memperkirakan terhadap terjadinya diabetes, terutama pada wanita dengan toleransi glukosa yang normal.¹⁷

Dislipidemia pada DMT-2 berpengaruh terhadap peningkatan produksi lipoprotein sangat rendah (VLDL) di hati yang kaya trigliserida dan menghambat proses pembuangan lipid dari aliran darah. Hal ini menyebabkan penumpukan lemak yang berlebihan di jaringan hati (steatosis hepatic), yang menjadi langkah awal dalam perkembangan NAFLD. Pada kondisi ini, adanya peningkatan protein tertentu seperti *Angiopoietin-Like Protein 8* (ANGPTL-8) telah teridentifikasi pada pasien NAFLD. Penelitian mengungkapkan bahwa kadar ANGPTL-8

memiliki hubungan positif dengan jumlah lemak di hati, terlepas dari faktor obesitas dan resistensi insulin, yang menunjukkan bahwa penumpukan lipid di hati adalah faktor utama yang meningkatkan ekspresi ANGPTL-8. Oleh karena itu, ANGPTL-8 dipandang sebagai potensi indikator untuk menilai tingkat keparahan NAFLD pada pasien yang mengalami gangguan metabolik.¹⁷

Di sisi lain, peradangan juga berperan besar dalam memperburuk kondisi steatosis menjadi lebih serius. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa gangguan dalam pengaturan respon inflamasi, seperti yang terlihat pada defisiensi reseptor nikotinik asetilkolin $\alpha 7$ ($\alpha 7nAChR$), berkaitan dengan peningkatan produksi sitokin proinflamasi, resistensi insulin, dan perkembangan kerusakan hati. Selain itu, peningkatan lipogenesis *de novo* di hati yang dipicu oleh jalur molekuler tertentu, seperti meningkatnya aktivitas *Rho-associated coiled-coil-containing kinase 1* (ROCK1), juga berkontribusi pada penumpukan lemak hati dalam situasi kelebihan kalori. Peningkatan aktivasi jalur ini ditemukan pada hewan percobaan yang diberi diet tinggi lemak, dan berhubungan dengan meningkatnya akumulasi lipid di hati dan jaringan adiposa serta berkurangnya pengeluaran energi tubuh.¹⁷

Secara keseluruhan, hubungan antara dislipidemia dan NAFLD pada pasien DMT-2 menunjukkan adanya interaksi yang rumit dan saling berpengaruh. DMT-2 bukan hanya merupakan dampak dari dislipidemia, tetapi juga menjadi faktor penyebab aktif dalam memperburuk penumpukan lemak di hati serta gangguan metabolisme yang terjadi bersamanya. Ketidakseimbangan antara produksi dan pengeluaran lipid, ditambah dengan gangguan pada sinyal insulin dan aktivasi jalur inflamasi, membuat pasien DMT-2 yang mengalami dislipidemia lebih rentan terhadap perkembangan NAFLD.¹⁷

BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1 Kerangka Teori

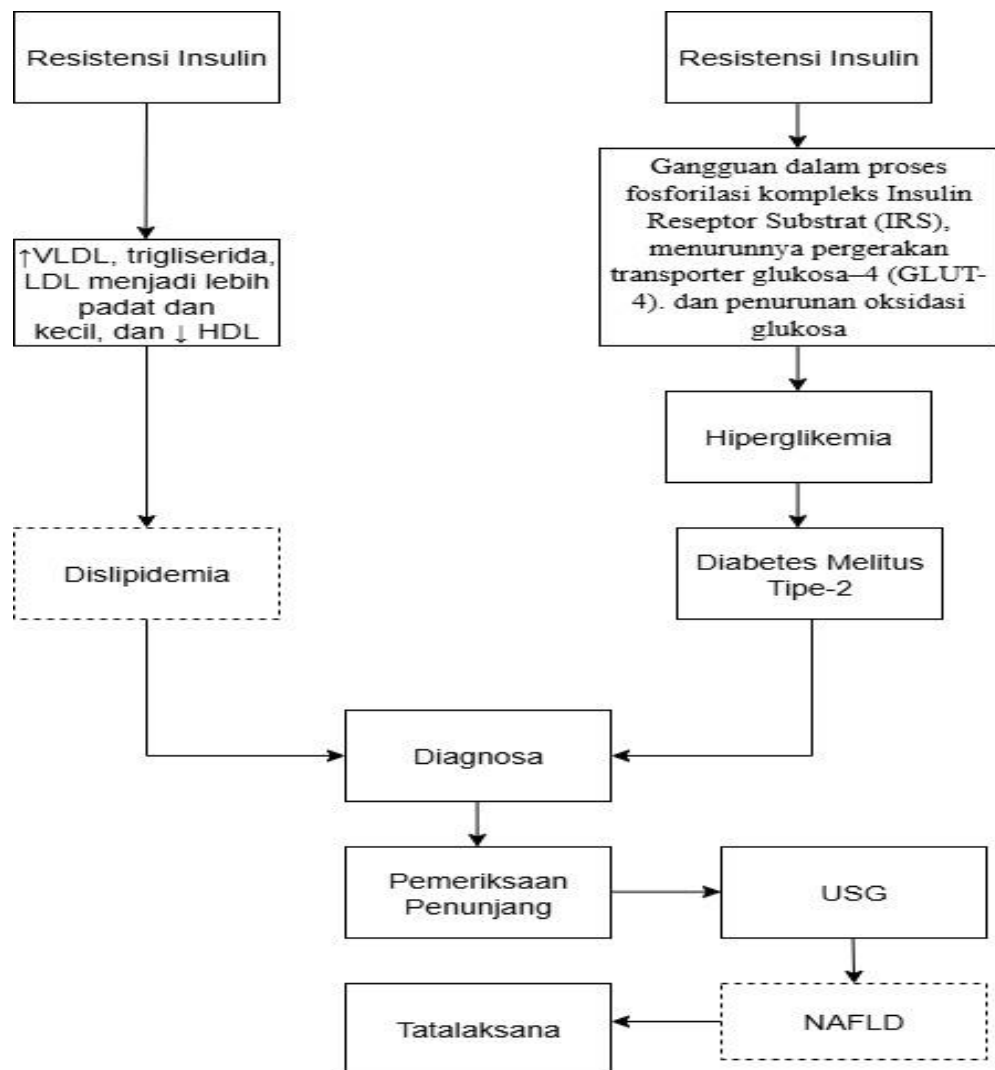
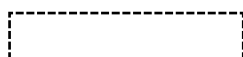


Diagram 3. 1 Kerangka Teori



variabel yang tidak diteliti



variabel yang diteliti

3.2 Kerangka Konsep

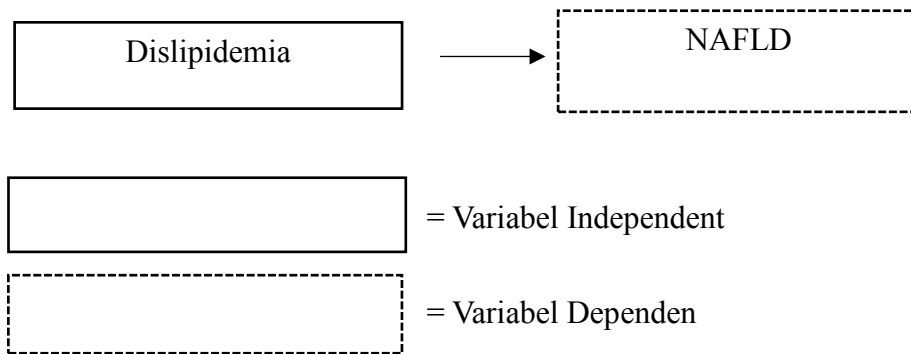


Diagram 3. 2 Kerangka Konsep

3.3 Hipotesis

H0 : Tidak ada hubungan antara dislipidemia dengan NAFLD pada pasien DMT-2 di RSI Siti Rahmah, Padang.

H1 : Ada hubungan antara dislipidemia dengan NAFLD pada pasien DMT-2 di RSI Siti Rahmah, Padang.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Ruang Lingkup Penelitian

Ruang lingkup penelitian ini adalah ruang lingkup ilmu radiologi dan ilmu penyakit dalam.

4.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Islam Siti Rahmah Padang dengan pasien dislipidemia dan waktu dilaksanakannya penelitian ini pada bulan Agustus – November 2025.

4.3 Jenis dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian ini adalah observasional analitik dengan desain penelitian *cross-sectional prospective* menggunakan data sekunder melalui rekam medis pasien. Variabel terikat adalah NAFLD, lalu variabel bebasnya yaitu dislipidemia.

4.4 Populasi dan Sampel

4.4.1. Populasi Target

Populasi target penelitian ini adalah seluruh pasien yang terdiagnosis dislipidemia di RSI Siti Rahmah Padang pada tahun 2025.

4.4.2. Populasi Terjangkau

Pasien dengan diagnosis dislipidemia yang memiliki data laboratorium lengkap mengenai status DMT-2 dan status NAFLD dari radiologi di RSI Siti Rahmah Padang pada tahun 2025.

4.4.3. Sampel Penelitian

Sampel pada penelitian ini adalah rekam medis pasien terdiagnosis dislipidemia yang dirawat di RSI Siti Rahmah Padang serta memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebagai berikut.

a. Kriteria Inklusi

1. Pasien yang telah didiagnosis dislipidemia.
2. Pasien yang memiliki hasil pemeriksaan status DMT-2.
3. Pasien yang telah memiliki hasil pemeriksaan status NAFLD melalui USG.
4. Pasien yang menjalani pemeriksaan di RSI Siti Rahmah Padang pada tahun 2025.

b. Kriteria Eklusi

1. Pasien dengan riwayat konsumsi alkohol yang berlebihan.
2. Pasien dengan penyakit hati kronik lain (misalnya hepatitis B/C).
3. Pasien yang sedang mengonsumsi obat-obatan tertentu yang dapat mempengaruhi kadar lipid.
4. Pasien dengan data rekam medis yang tidak lengkap atau tidak terbaca.

4.4.4. Teknik Sampling

Menggunakan teknik purposive sampling, yaitu pemilihan sampel berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi tertentu.

4.4.5. Besar Sampel

Jumlah sampel akan ditentukan dengan menggunakan rumus uji beda dua proporsi untuk menghitung dan membandingkan proporsi kejadian pada dua kelompok :

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \cdot [P_1(1 - P_1) + P_2(1 - P_2)]}{(P_1 - P_2)^2}$$
$$n = \frac{(1.96 + 0.84)^2 \cdot [0.59(1 - 0.59) + 0.25(1 - 0.25)]}{(0.59 - 0.25)^2}$$
$$n = \frac{7.84 \cdot (0.2419 + 0.1875)}{0.1156}$$
$$n = 30$$
$$n \text{ total} = 60$$

Keterangan :

n = Jumlah sampel minimal tiap kelompok

P1 = proporsi kejadian NAFLD pada kelompok pertama (pasien dengan DMT-2 (0,59))¹³

P2 = proporsi kejadian pada kelompok kedua (pasien non – DMT-2 (0,25))⁵

Z α /2 = nilai Z untuk tingkat kepercayaan 95% (1,96)

Z β = nilai Z untuk power 80% (0,84)

4.5 Variabel Penelitian

4.5.1. Variabel Bebas

Variabel bebas penelitian ini yaitu dislipidemia.

4.5.2. Variabel Terikat

Variabel terikat dari penelitian ini yaitu NAFLD.

4.6 Definisi Operasional

Tabel 4. 1 Definisi Operasional

No	Variabel Penelitian	Definisi Operasional	Alat Ukur	Skala Ukur	Hasil Ukur
1.	Usia	Jangka waktu yang telah dilewati sejak seseorang dilahirkan. ⁴⁹	Rekam Medis	Berdasarkan Kemenkes RI klasifikasi usia: 1. 17-25 tahun 2. 26-35 tahun 3. 36-45 tahun 4. 46-55 tahun 5. 56-65 tahun 6. >65 tahun ⁵⁰	Ordinal
2.	Jenis kelamin	Perbedaan antara perempuan dengan laki-laki secara biologis sejak seorang itu dilahirkan. ⁵¹	Rekam Medis	1. Laki-Laki 2. Perempuan	Nominal
3.	NAFLD	Perlemakan pada hati yang ditentukan dari gambaran USG. ⁴	Rekam Medis	1. Ada 2. Tidak ada	Nominal
4.	Dislipidemia	Dislipidemia merupakan suatu kondisi yang ditandai dengan abnormalnya kadar lipid dalam darah seperti kolesterol, <i>low-density lipoprotein</i> (LDL), trigliserida, serta <i>high-density</i>	Rekam Medis	1. Ada	Nominal

lipoprotein (HDL). ³³					
4.	DMT-2	Kondisi metabolik kronik yang ditandai oleh kadar gula darah yang tinggi disebabkan oleh berkurangnya sensitivitas terhadap insulin dan kurangnya produksi insulin dari pankreas. ¹²	Rekam Medis	1. Ada 2. Tidak ada	Nominal
5.	Non-DMT-2	pasien yang tidak memiliki diagnosis DMT-2 berdasarkan rekam medis seperti DMT-1 dan Diabetes Gestasional	Rekam Medis	1. Ada 2. Tidak ada	Nominal

4.7 Cara Pengumpulan Data

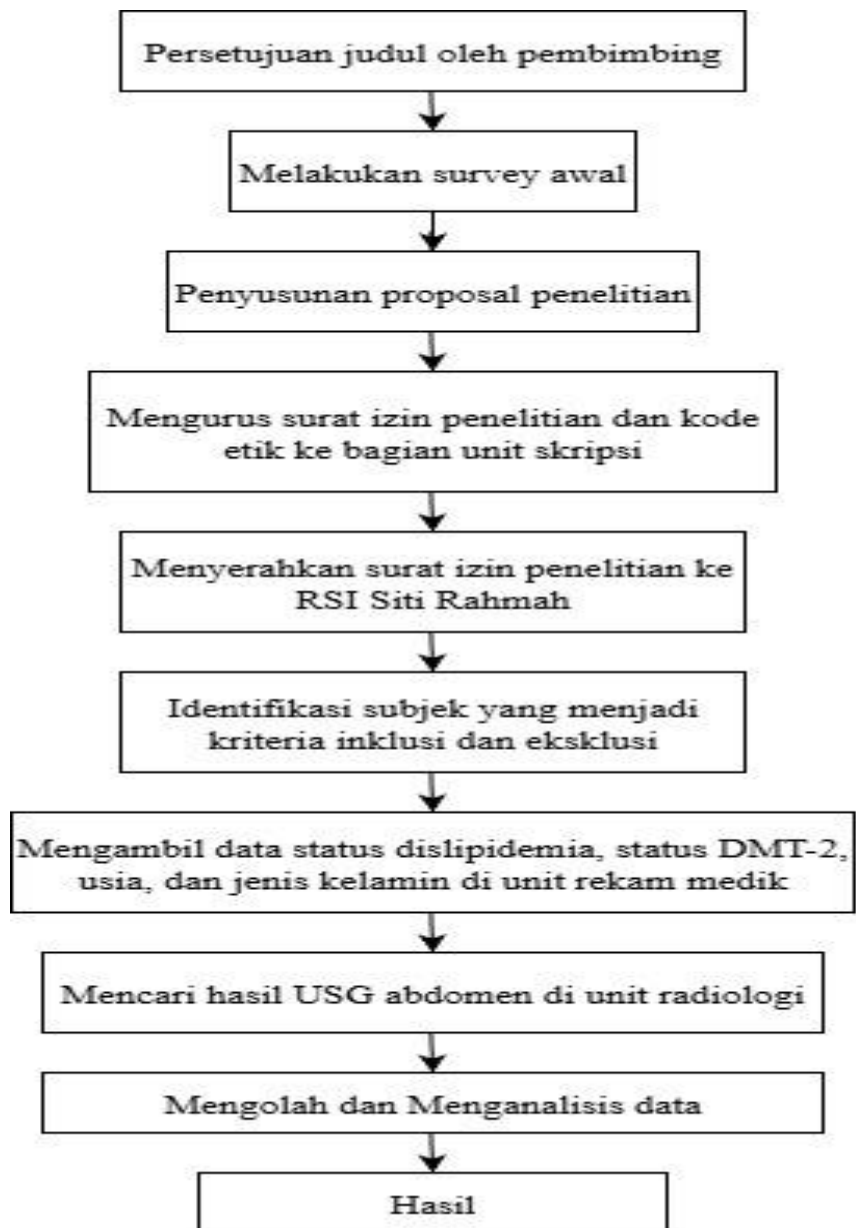
4.7.1. Alat

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah alat tulis dan rekam medis yang diperlukan saat pengambilan data.

4.7.2. Jenis Data

Data yang digunakan adalah data sekunder yang didapatkan dari rekam medis pasien yang mengalami dislipidemia di RSI Siti Rahmah Padang.

4.8 Alur Penelitian



4.9 Cara Pengolahan dan Analisis Data

4.9.1. Pengolahan Data

Pengolahan data dilakukan dengan menggunakan program SPSS. Ada beberapa tahapan yang dilakukan, yaitu :

a) *Editing* data (Penyuntingan data)

Editing merupakan kegiatan pengecekan data yang telah di kumpulkan dan dilakukan pemeriksaan dengan tujuan memastikan apakah data yang terkumpul sudah jelas dan lengkap sehingga dapat meminimalisir kesalahan pada data penelitian.

b) *Coding* (Mengkode data)

Coding merupakan kegiatan pemberian kode atau inisial tertentu oleh peneliti seperti merubah data yang berbentuk huruf menjadi angka. Tujuan dilakukan coding adalah untuk mempermudah dalam pengelompokan data, pengolahan data, dan mempermudah dalam menganalisis data.

c) *Entry data* (Memasukkan data)

Pada tahap ini, proses input data melalui program pemrosesan data menggunakan Statistical Package and Service Solutions (SPSS).

d) *Cleaning* (Membersihkan data)

Pada tahap ini, data diperiksa kembali untuk memastikan bahwa data bebas dari kesalahan pengkodean atau pembacaan.

4.9.2. Analisis Data

Analisis data yang digunakan yaitu analisis univariat dan bivariat. Analisis univariat dilakukan terhadap masing-masing variabel untuk mengetahui persentase dari tiap variabel. Analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui korelasi antara dua variabel yang diteliti. Pada analisis bivariate digunakan uji

Chi-Square. Data akan disajikan dalam bentuk tabel. Kemaknaan hasil uji statistik diperoleh bila nilai $p < 0,05$.

4.10 Etika Penelitian

1. Persetujuan dari Etik (Ethical Clearance) dari Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah.
2. Persetujuan dari RSI Siti Rahmah Padang.
3. Peneliti menjaga kerahasiaan informasi yang dikumpulkan selama penelitian dan menjaga privasi subjek penelitian dengan ketat.
4. Data yang dikumpulkan hanya digunakan untuk kepentingan penelitian.
5. Seluruh biaya yang diperlukan selama penelitian merupakan tanggung jawab dari peneliti.

4.11 Jadwal Penelitian

Tabel 4. 2 Jadwal Penelitian

Kegiatan	Bulan								
	Apr	Mei	Jun	Jul	Ags	Sep	Okt	Nov	Des
Penyusunan Laporan Proposal									
Ujian Proposal									
Perizinan Penelitian									
Penelitian dan Pengambilan Sampel									
Pengolahan Data									
Penyusunan Laporan Akhir									
Ujian Hasil dan Revisi									